

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1997年10月20日

REC'D 04 DEC 1998

出 願 番 号  
Application Number:

平成 9 年特許願第 306635 号

WIPO

PCT

出 願 人  
Applicant (s):

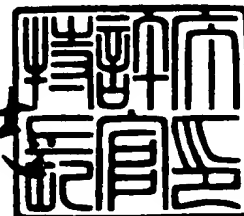
大日本製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年11月20日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

山 建 志



出証番号 出証特平10-3092323

【書類名】 特許願

【整理番号】 H09-22

【提出日】 平成 9年10月20日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/495  
A61K 9/00

【発明の名称】 速溶性医薬組成物

【請求項の数】 12

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区吉野5丁目4番20号 アプローチ  
ズ吉野403号

【氏名】 大橋 衛

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県北葛城郡王寺町舟戸1丁目1番22号

【氏名】 小笠原 一克

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市千里山西1丁目31番2号

【氏名】 白井 寿海

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市白川2丁目17番19号

【氏名】 藤岡 弘

【特許出願人】

【識別番号】 000002912

【氏名又は名称】 大日本製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100099221

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉岡 拓之

【電話番号】 06-337-5931

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709795

【書類名】 明細書

【発明の名称】 速溶性医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 微粉碎化した(R)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン-1, 2', 3, 5'-テトラオン(以下「AS-3201」という)を含むことを特徴とする速溶性医薬組成物。

【請求項2】 微粉碎化したAS-3201の50%積算粒子径が約10 $\mu$ mよりも小さい値である請求項1記載の速溶性医薬組成物。

【請求項3】 微粉碎化したAS-3201の50%積算粒子径が約5 $\mu$ mよりも小さい値である請求項1記載の速溶性医薬組成物。

【請求項4】 微粉碎化したAS-3201の50%積算粒子径が約3 $\mu$ mよりも小さい値である請求項1記載の速溶性医薬組成物。

【請求項5】 医薬組成物総重量に対して約0.5%~5%の微粉碎化したAS-3201, 約51%~約93.8%の賦形剤, 約5%~約35%の崩壊剤, 約0.5%~約5%の結合剤及び約0.2%~約4%の滑沢剤を含む請求項1~4のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

【請求項6】 約59%~約88%の賦形剤, 約10%~約30%の崩壊剤, 約1%~約3%の結合剤及び約0.5%~約3%の滑沢剤を含む請求項5記載の速溶性医薬組成物。

【請求項7】 医薬組成物総重量に対して5%より多く、約25%より少ない割合の微粉碎化したAS-3201, 約16%~約84.3%の賦形剤, 約10%~約50%の崩壊剤, 約0.5%~約5%の結合剤及び約0.2%~約4%の滑沢剤を含む請求項1~4のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

【請求項8】 約29%~約73.5%の賦形剤, 約20%~約40%の崩壊剤, 約1%~約3%の結合剤及び約0.5%~約3%の滑沢剤を含む請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 溶出試験における試験開始後15分間の溶出率が50%以上である請求項1~8のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

【請求項10】 溶出試験における試験開始後15分間の溶出率が80%以上であつて請求項9記載の速溶性医薬組成物。

【請求項11】 安定化剤としてAS-3201よりも酸性度の強い酸性物質を少なくとも1種含む請求項1～10のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

【請求項12】 酸性物質がクエン酸、酒石酸、マレイン酸又はリン酸である請求項11記載の速溶性医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、強力なアルドース還元酵素（アルドースリダクターゼ）阻害作用を有する（R）-2-（4-ブromo-2-フルオロベンジル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン-1, 2', 3, 5'-テトラオン（以下、「AS-3201」という）を含有する速溶性医薬組成物に関する。

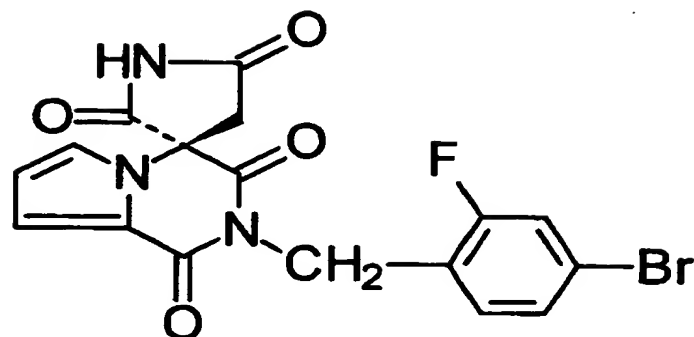
【0002】

【従来の技術】

AS-3201は、下記化1で表される化合物で、特許第2516147号公報（米国特許第5258382号明細書）の実施例22、特開平6-192222号の参考例12及び特開平8-176105号公報の試験例において記載されており、その強力なアルドースリダクターゼ阻害作用が示されている。

【0003】

【化1】



【0004】

特許第2516147号公報（米国特許第5258382号明細書）の実施例28は、AS-3201の特定の錠剤の製造方法を記載している。即ち、「常法に従って、AS-3201（1g）、トウモロコシデンプン（25g）、乳糖（58g）、結晶セルロース（11g）、ヒドロキシプロピルセルロース（3g）、軽質無水ケイ酸（1g）及びステアリン酸マグネシウム（1g）を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して、1錠100mgの錠剤1000錠を調製する。」と記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、生物学的利用性（バイオアベイラビリティ）の優れたAS-3201含有医薬組成物の製造方法を検討する過程で、該物質の水に対する溶解度が低pH領域では数 $\mu$ g/mlと非常に低く、このためAS-3201の血中濃度が個体により大きくばらつくことを見いだした。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意研究を続けた結果、医薬組成物の調製に際し微粉碎化したAS-3201を使用することにより、著しく溶出性が改善され、その結果、バイオアベイラビリティの良好なAS-3201含有速溶性医薬組成物が得られることを見だし、本発明を完成した。

【0007】



本発明は、微粉碎化したAS-3201を含むことを特徴とする速溶性医薬組成物を提供するものである。

#### 【0008】

本明細書における用語を説明する。

「微粉碎化したAS-3201」とは、約 $20\mu\text{m}$ よりも小さい50%積算粒子径を有するAS-3201の粉末を意味する。「50%積算粒子径」とは、質量基準の粒度分布の累積分布から求めた50%粒子径を意味する。「溶出試験」とは、第12改正日本薬局方に記載の方法に準じ、試験液にpH 6.5リン酸緩衝液(0.2 M) 900 mlを用い、各医薬組成物(AS-3201 20mg 相当量)の溶出性をパドル法(50 rpm)で評価し、AS-3201の定量を吸光度法(300 nm)により行う試験を意味する。「 $pK_{a1}$ 」とは、酸性物質の25℃、無限希釈溶液中の酸解離指数を意味し、多塩基酸の場合には、第1段階解離の指数を意味する。「約」という語は、勿論その次にくる数値を含む意図で使用されている。

#### 【0009】

##### 【発明の実施の形態】

微粉碎化したAS-3201の50%積算粒子径は、約 $10\mu\text{m}$ よりも小さいものが好ましく、約 $5\mu\text{m}$ よりも小さいものが更に好ましく、約 $3\mu\text{m}$ よりも小さいものが特に好ましい。

#### 【0010】

特許第2516147号公報(米国特許第5258382号明細書)に記載の方法に従って製造すると、通常、約 $60\mu\text{m}$ ～約 $120\mu\text{m}$ の50%積算粒子径を有するAS-3201結晶が得られる。AS-3201結晶の微粉碎化は、製剤分野において常用される粉碎機を使用することにより行うことができる。粉碎機の実例としては、ジェットミル(セイシン企業製)のような気流式粉碎機、サンプルミル(ホソカワミクロン社製)、ピンミル(ALPINE社製、ドイツ)、オングル(ホソカワミクロン社製)のような高速回転式粉碎機、マイクロス(奈良機械製作所製)のような湿式超微粉碎機、ボールミルが挙げられる。約 $5\mu\text{m}$ よりも小さい50%積算粒子径を有する微粉碎末を得るには、気流式粉碎機が好適に用いられる。微粉碎化はAS-3201結晶単独で、又は医薬組成物製造に使用する医薬品用添加物

(担体)の一部又は全てと混合した状態で行ってもよい。

#### 【0011】

本発明のAS-3201含有速溶性医薬組成物の具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は散剤が挙げられる。これらの医薬組成物は、微粉碎化したAS-3201に賦形剤、崩壊剤、結合剤及び滑沢剤のような医薬品用添加物(担体)を常法に従って混合して製造することができる。例えば、攪拌造粒、流動層造粒、転動造粒、遠心転動造粒、押し出し造粒等の湿式造粒又はローラーコンパクター、スラッグ打錠等の乾式造粒を行って顆粒化した後、カプセルに充填してカプセル剤を、或いは圧縮成形して錠剤を調製することができる。また、微粉碎化したAS-3201に医薬品用添加物を混合したものを直接カプセルに充填してカプセル剤を、或いは圧縮成形して錠剤を調製することもできる。これらの医薬組成物は、必要によりコーティングを施してもよい。また、本発明の医薬組成物は、必要に応じて、安定化剤、界面活性剤、着色剤、矯味剤等を添加してもよい。

#### 【0012】

医薬品用添加物としては、AS-3201と特に配合性の悪いもの以外は使用することができる。賦形剤の具体例としては、乳糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、白糖、無水リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。崩壊剤の具体例としては、デンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、部分アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチが挙げられる。結合剤の具体例としては、アラビアゴム、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、ゼラチン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、デキストリンが挙げられる。滑沢剤の具体例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、タルク、硬化油、マクロゴールが挙げられる。

#### 【0013】

安定化剤としては、生理的に許容される酸性物質であって、AS-3201の酸性度 ( $pK_a=5.6 \sim 5.8$ ) よりも強い酸性度を有するものが使用され、 $pK_{a1}$  が約4.5 よりも小さく、かつ15℃～25℃における水に対する溶解度が約10g/100ml よりも大きい酸性物質が好ましく、 $pK_{a1}$  が約3.3 よりも小さく、かつ15℃～25℃における水に対する溶解度が約50g/100ml よりも大きい酸性物質が特に好ましい。酸性物質の特に好適な具体例としては、クエン酸、酒石酸、マレイン酸又はリン酸が挙げられ、これらの中で酒石酸が最も好ましい。酸性物質の添加量は、好ましくは約0.5%～約2.5%の範囲である。AS-3201の含量が約5%よりも小さい医薬組成物を製造する場合には、安定化剤を添加することが望ましい。

#### 【0014】

本発明の医薬組成物に添加しうる界面活性剤の具体例としては、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート類が挙げられる。着色剤の具体例としては、タール色素、カラメル、ベンガラが挙げられる。矯味剤として、甘味料、香料等が用いられる。

#### 【0015】

微粉碎化したAS-3201を用いることにより、溶出性は著しく改善されるが、これに加えて、医薬品用添加物の配合比を調節することにより、さらに溶出性が優れ、良好なバイオアベイラビリティを有するAS-3201含有速溶性医薬組成物を製造することができる。添加物の適切な配合比は、AS-3201の含量により異なる。本発明の速溶性医薬組成物におけるAS-3201の含量は、通常、医薬組成物総重量に対し約0.5%～約25%の範囲である。AS-3201の含量が医薬組成物総重量に対して約0.5%～5%の場合、添加物の配合比は、通常、約51%～約93.8%の賦形剤、約5%～約35%の崩壊剤、約0.5%～約5%の結合剤及び約0.2%～約4%の滑沢剤という割合が適当であり、さらに約59%～約88%の賦形剤、約10%～約30%の崩壊剤、約1%～約3%の結合剤及び約0.5%～約3%の滑沢剤という割合が好ましい。AS-3201の含量が医薬組成物総重量に対して5%より多く、約25%より少ない割合の場合、添加物の配合比は、通常、約16%～約84.3%の賦形剤、約10%～約50%の崩壊剤、約0.5%

～約5%の結合剤及び約0.2%～約4%の滑沢剤という割合が適当であり、さらに約29%～約73.5%の賦形剤、約20%～約40%の崩壊剤、約1%～約3%の結合剤及び約0.5%～約3%の滑沢剤という割合が好ましい。

【0016】

AS-3201含有医薬組成物の場合、該物質の水に対する溶解度が低pH領域では数 $\mu$ g/mlと非常に低いため、初期溶出率とバイオアベイラビリティーの間に相関があり、初期溶出率の良いものがバイオアベイラビリティーも良好である。この観点から、溶出試験における試験開始後15分間の溶出率が50%以上である医薬組成物が好ましく、溶出試験における試験開始後15分間の溶出率が80%以上である医薬組成物がさらに好ましい。

【0017】

本発明のAS-3201含有速溶性医薬組成物は、必要により、透湿性の低い素材を用いた瓶包装、ヒートシール包装等の防湿包装が施される。

【0018】

【実施例】

以下に実施例及び比較例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、50%積算粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置〔HEROS & RODOS (商標), SYMPATEC GmbH製, ドイツ〕を用いて測定し、乾式分散法(分散圧 0.5気圧)における質量基準の粒度分布の累積分布から求めた。

【0019】

実施例1――錠剤――

AS-3201	160 g
酒石酸	8 g
乳糖	492 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	300 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g

合計 1000 g

【0020】

AS-3201結晶をシングルトラックジェットミル（セイシン企業製；以下「ジェットミル」と略す）を用い圧縮圧  $6 \text{ kgf/cm}^2$  で粉砕して、約  $1.5 \mu\text{m}$  の50%積算粒子径を有する粉末を得た。このAS-3201粉末、乳糖及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを流動層造粒乾燥機に投入し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に酒石酸を溶解した液を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機で混合した。これをロータリー式打錠機で、AS-3201を20mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。

【0021】

実施例2——錠剤——

AS-3201結晶をサンプルミル（ホソカワミクロン社製）で粉砕して、約  $10 \mu\text{m}$  の50%積算粒子径を有する粉末を得た。このAS-3201粉末を実施例1と同様に造粒、乾燥及び打錠し、AS-3201を20mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。

【0022】

比較例1——錠剤——

約  $87 \mu\text{m}$  の50%積算粒子径を有する未粉砕のAS-3201結晶を、実施例1と同様に造粒、乾燥及び打錠し、AS-3201を20mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。

【0023】

実施例3——錠剤——

AS-3201	160 g
酒石酸	10 g
乳糖	600 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
ステアリン酸マグネシウム	10 g

合計 1000 g

## 【0024】

実施例1と同様に処理して、AS-3201を20mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は72.6%であった。

## 【0025】

実施例4——錠剤——

AS-3201	20 g
酒石酸	8 g
乳糖	732 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g

合計 1000 g

## 【0026】

AS-3201結晶をジェットミルを用い圧縮圧6 kgf/cm<sup>2</sup>で粉碎した後、乳糖及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとともに流動層造粒乾燥機に投入し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に酒石酸を溶解した液を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機で混合した。これをロータリー式打錠機で、AS-3201を2.5 mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。

## 【0027】

本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は93.0%であった。

## 【0028】

実施例5——錠剤——

AS-3201	80 g
酒石酸	4 g
乳糖	246 g

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	150 g
ヒドロキシプロピルセルロース	10 g
ステアリン酸マグネシウム	10 g
<hr/>	
合計	500 g

## 【0029】

AS-3201結晶をジェットミルを用い圧縮圧  $6 \text{ kgf/cm}^2$  で粉碎した後、乳糖及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを加え、万能混合攪拌機で5分間混合した。4%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に酒石酸を溶解した液を加え更に10分間練合した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、単発打錠機でAS-3201を20mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。

## 【0030】

本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は93.2%であった。

## 【0031】

実施例6——錠剤——

AS-3201	144 g
乳糖	549 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	180 g
ヒドロキシプロピルセルロース	18 g
ステアリン酸マグネシウム	9 g
<hr/>	
合計	900 g

## 【0032】

AS-3201結晶をジェットミルを用い圧縮圧  $6 \text{ kgf/cm}^2$  で粉碎した後、乳糖及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとともに流動層造粒乾燥機に投入し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機で混合した。これをロータリー式打錠機で、AS-3201を20mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。

## 【0033】

本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は92.0%であった。

## 【0034】

実施例7～9——錠剤——

	<u>実施例7</u>	<u>実施例8</u>	<u>実施例9</u>
AS-3201	40 g	40 g	40 g
酒石酸	8 g	8 g	8 g
乳糖	712 g	672 g	632 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200 g	240 g	280 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g	20 g	20 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g	20 g	20 g
合計	1000 g	1000 g	1000 g

## 【0035】

ジェットミルで粉碎したAS-3201を実施例1と同様に造粒、乾燥及び打錠しAS-3201を5mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

## 【0036】

実施例7, 8及び9の錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は、それぞれ91.0%, 94.5%及び92.7%であった。

## 【0037】

実施例10～12——錠剤——

	<u>実施例10</u>	<u>実施例11</u>	<u>実施例12</u>
AS-3201	80 g	80 g	80 g
酒石酸	8 g	8 g	8 g
乳糖	672 g	632 g	592 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200 g	240 g	280 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g	20 g	20 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g	20 g	20 g
合計	1000 g	1000 g	1000 g



【0038】

ジェットミルで粉碎したAS-3201を実施例1と同様に造粒、乾燥及び打錠しAS-3201を10mg含有する1錠125 mgの錠剤に圧縮成形した。

【0039】

実施例10、11及び12の錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は、それぞれ89.4%、91.6%及び92.2%であった。

【0040】

試験例1——溶出試験——

実施例1及び2並びに比較例1の錠剤について、第12改正日本薬局方に記載の方法に準じ、試験液にpH 6.5リン酸緩衝液(0.2 M) 900 mlを用い、各錠剤の溶出性をパドル法(50 rpm)で評価した。AS-3201の定量は吸光度法(300 nm)により行った。

【0041】

結果を図1に示す。図1の各点は、実施例1及び2並びに比較例1の各錠剤について3回試験した結果の平均値を示している。

【0042】

図1から明らかなように、実施例1及び2の錠剤は、比較例1の錠剤に比べ著しく優れた溶出性を有している。

【0043】

【発明の効果】

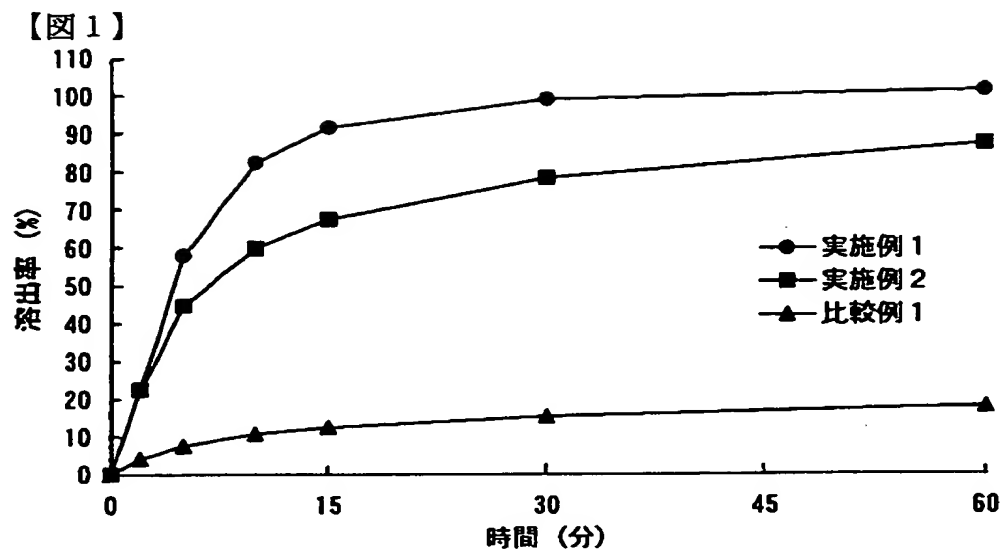
以上のように、本発明のAS-3201含有速溶性医薬組成物は溶出性に優れ、良好なバイオアベイラビリティーを示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】

実施例1及び2並びに比較例1の錠剤の溶出パターンを示したグラフである。

【書類名】 図面



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 溶出性に優れ、良好なバイオアベイラビリティを示す、(R)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン-1,2',3,5'-テトラオン（以下「AS-3201」という）を含有する速溶性医薬組成物の提供。

【解決手段】 微粉碎化したAS-3201を含むことを特徴とするAS-3201含有速溶性医薬組成物。

【選択図】 図1

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】  
【識別番号】 000002912  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号  
【氏名又は名称】 大日本製薬株式会社  
【代理人】 申請人  
【識別番号】 100099221  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2-2-5 大日本製薬株  
式会社東京支社 企画調査部内  
【氏名又は名称】 吉岡 拓之

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002912]

1. 変更年月日	1990年 8月 8日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
氏 名	大日本製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)